



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 50 343 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 11 D 3/08
C 11 D 7/14

②① Aktenzeichen: 100 50 343.8
②② Anmeldetag: 11. 10. 2000
④③ Offenlegungstag: 21. 6. 2001

DE 100 50 343 A 1

③⑩ Unionspriorität:
428202 27. 10. 1999 US

⑦① Anmelder:
Agilent Technologies, Inc. (n.d.Ges.d.Staates
Delaware), Palo Alto, Calif., US

⑦④ Vertreter:
Schoppe, Zimmermann, Stöckeler & Zinkler, 81479
München

⑦② Erfinder:
Kirkland, Joseph J., Wilmington, Del., US; Wang,
Qunjie, Hockessin, Del., US; Langlois, Timothy J.,
West Chester, Pa., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Poröse Silika-Mikrosphäre als Reinigungsmittel

⑤⑦ In hohem Maße gereinigte, poröse Silika-Mikrosphären
enthalten funktionelle Gruppen, die in der Lage sind, sich
an Reaktionsverunreinigungen, wie beispielsweise über-
schüssige Reaktionspartner oder Reaktionsnebenproduk-
te, zu binden, die in einem Reaktionsmedium enthalten
sind. Die Reaktionsverunreinigungen können dadurch
wirksam aus dem Reaktionsmedium entfernt werden,
wodurch ein bequemes Verfahren zur Produktreinigung
geschaffen wird.

DE 100 50 343 A 1

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf modifizierte poröse Silika-Mikrosphären, die dazu verwendet werden, nicht in Reaktion getretene Reaktionspartner von gewünschten Produkten und unerwünschte Nebenprodukte in einem Reaktionsmedium selektiv abzutrennen, und sie bezieht sich auf Verfahren zum Verwenden derartiger Mikrosphären.

Der Bedarf nach Verbesserung der Wirksamkeit der Anstrengungen bei der Arzneimittelforschung bzw. Arzneimittelforschung und der Grundlagenforschung hat zu schnelleren und bequemeren Verfahren zur Synthese organischer Verbindungen geführt. Bei der Synthese von organischen Verbindungen werden Reaktionspartner unter geeigneten Bedingungen kombiniert bzw. zusammengebracht, um gewünschte Produkte zu erzeugen. Diese Produkte müssen dann durch Abtrennen von unerwünschten Produkten oder nicht in Reaktion getretenen Reaktionspartnern gereinigt werden. Festphasen-Syntheseverfahren erleichtern derartige Reinigungen. Bei dem Ansatz der Festphasen-Synthese wird ein Reaktionspartner zuerst mit einem festen Träger, gewöhnlich kovalent, verbunden. Eine Bindungswechselwirkung zwischen dieser am Träger verankerten funktionellen Gruppe und einem gelösten Reaktionspartner erzeugt ein Produkt, das mit dem funktionalisierten festen Träger ionisch oder kovalent verbunden ist.

Die Festphasen-Syntheseverfahren haben große Vorteile gegenüber herkömmlichen Lösungs-Syntheseverfahren. Nicht in Reaktion getretene Reaktionspartner oder Nebenprodukte werden leicht von den mit dem Träger verbundenen Produkten durch Waschen oder Filtern des Trägers nach der Synthesereaktion entfernt. Dieser Ansatz ermöglicht es, daß ein großer Überschuß an Reaktionspartnern verwendet wird, so daß die gewünschte Reaktion oft schnell bis zur Vollendung geführt werden kann. Zusätzlich dazu kann die Synthese und die Abtrennung der gewünschten Produkte von den nicht erwünschten Reaktionspartnern oder den Reaktionsnebenprodukten unmittelbar für die bequeme und schnelle Synthese mannigfaltiger Verbindungen automatisiert werden.

Moderne Arzneimittelforschungsverfahren bzw. -techniken basieren auf der Verwendung der kombinatorischen Chemie, um eine große Anzahl von Verbindungen zu erzeugen, die oft als Bibliotheken bezeichnet werden. Das Ziel dieses Ansatzes ist es, führende Verbindungen bzw. Komponenten für die pharmazeutische Forschung zu erzeugen. Bevorzugte Ansätze der kombinatorischen Chemie umfassen, gewöhnlich automatisiert, oft eine Parallel-Array-Synthese, bei der einzelne Reaktionsprodukte als Gemische erzeugt werden. Derartige Bibliotheks-Verbindungen können in den einzelnen Behältern bzw. Wannen von 96-Wannen-Mikrotiterplatten enthalten sein. Die Verwendung derartiger standardisierter Platten ist vorteilhaft, weil diese durch Roboter Maschinen automatisch manipuliert bzw. gehandhabt werden können.

Die kombinatorische Chemie wird oft unter derartigen Bedingungen durchgeführt, daß nach der Reaktion unerwünschte nicht in Reaktion getretene Reaktionspartner und mögliche Nebenreaktionsmaterialien entfernt werden müssen, so daß das gewünschte Produkt gewonnen werden kann, hoffnungsvoller Weise in einer gereinigten Form. Zum Entfernen derartiger Materialien werden oft feste Teilchen bzw. Feststoffteilchen, die als "Reinigungsmittel" bezeichnet werden, verwendet. Diese Reinigungsmittelteilchen haben gewöhnlicherweise aus polymeren oder anorganischen Trägern bestanden, die mit reaktiven Gruppen funktionalisiert worden sind, die unmittelbar mit den Überschußreaktionspartnern oder den unerwünschten Nebenprodukten reagieren können.

Diese funktionalisierten reaktiven Gruppen können eine ionische Form aufweisen, wie beispielsweise eine funktionelle Sulfonsäuregruppe, die dazu verwendet wird, überschüssige basische Amin-Reaktionspartner zu entfernen. Ein Beispiel derartiger ionischer Reaktionen ist in dem U.S.-Patent 3.576.870 zu finden, das die Reinigung von Dimethylacetamid durch Entfernen von überschüssigem Acetanhydrid mit einem basischen Ionentauscherharz, das primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält, beschreibt.

Alternativ dazu kann der Reinigungsmittelträger eine reaktive Gruppe enthalten, die mit einem Reaktionspartner kovalent reagieren kann und diesen entfernen kann, wie beispielsweise ein Isocyanat, das mit einem primären Amin reagieren kann. Weiter Beispiele für kovalente Reinigungsmittelreaktionen sind in den U.S.-Patenten 5.087.671 und 5.244.582 zu finden, die die Verwendung verschiedener reaktiver Gruppen beschreiben, welche auf bzw. an anorganischen Substraten festgemacht sind, um carcinogene bzw. krebserregende Nitrosierungsmittel von Flüssigkeiten zu entfernen. Die Substrate, die in diesen Patenten offenbart sind, umfassen organische Polymere und anorganisches derivatisiertes Glas und Silika, und die funktionellen Gruppen umfassen Pyrolgruppen, Indolgruppen und Hydrochinon.

Das U.S.-Patent 5.767.238 beschreibt ein Verfahren für die inverse Festphasen-Synthese einer Vielfalt von organischen Verbindungen in der Flüssigphase. Nicht in Reaktion getretene Reaktionspartner werden von dem Reaktionsgemisch entfernt und unter Verwendung einer Festphasen-Trägermatrix, die die Reaktionspartner kovalent oder ionisch bindet, von den gewünschten Produkten abgetrennt. Die Festphasen-Trägermatrix ist eine makromolekulare Struktur, die in dem Reaktionsmedium unlöslich ist, und die eine poröse oder nicht poröse Struktur sein kann. Geeignete Festphasen-Trägerstrukturen umfassen Anionenaustauscherharze, Kationenaustauscherharze und Acrylharze.

Reinigungsmittel-unterstützte kombinatorische Prozesse bzw. Verfahren zum Herstellen von Harnstoffen oder Thioharnstoffen werden in den folgenden europäischen Patentveröffentlichungen beschrieben: EP 816309, das die Verwendung von Teilchen offenbart, die mit Aminen funktionalisiert sind, um Harnstoffe, Thioharnstoffe, oder Isocyanate zu reinigen bzw. zu spülen; EP 818431, das die Verwendung von Teilchen offenbart, die mit Aldehydgruppen funktionalisiert sind, um sekundäre Amine zu reinigen; und EP 825164, das die Verwendung von Teilchen offenbart, die mit Aminen funktionalisiert sind, um Amide und Carbamate zu reinigen. Geeignete Substrate, die in diesen Patentanmeldungen offenbart sind, umfassen Polystyrol-Divinylbenzen, Zellulose, Silikagel, Aluminium und Glas mit gesteuerter Porengröße.

Herkömmliche Reinigungsmittelmaterialien, die auf Polystyrol-Divinylbenzen-Teilchen basieren, sind als Reinigungsmittel für kombinatorische Synthesereaktionen verfügbar (beispielsweise bei Argonaut Technologies, San Carlos, CA). Während derartige polymeren Materialien mit einer Vielfalt von funktionellen Gruppen zum Reinigen hergestellt werden können, haben sie verschiedene Nachteile: Polymere absorbieren die meisten organischen Lösungsmittel, wodurch bewirkt wird, daß sie merklich aufquellen. Als Folge davon bewirkt die Verwendung von Polymeren auf der Grundlage von Polystyrol in vielen organischen Lösungsmitteln, daß die polymeren Reinigungsmittel ihr Volumen um das zweifache oder mehr vergrößern, wodurch ihre Verwendung in gewissen Anwendungen ziemlich schwierig gemacht

wird, wie beispielsweise bei 96-Wannen-Platten. Aufgrund der starken Neigung zum Aufquellen sind sie auf den Betrag an Polymeren beschränkt, die in den Wannen verwendet werden können, wodurch die Kapazität des Reinigungsprozesses begrenzt wird. Ferner müssen polymere Reinigungsmittel, damit sie ordnungsgemäß verwendet werden, in einem gequellten bzw. aufgequellten Zustand sein, um die Bindungsfunktionalität für die gewünschten Wechselwirkungen wirksam zu exponieren bzw. freizulegen. Um Reinigungsmittelteilchen auf der Grundlage von Polystyrol-Divinylbenzen angemessen aufzuquellen, müssen nicht-polare Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylenchlorid, im allgemeinen verwendet werden. Wünschenswerte polare Reaktionslösungsmittel, wie beispielsweise Methanol und N,N'-Dimethylformamid, die oft für die Probenlöslichkeit erforderlich sind, können im allgemeinen nicht mit diesen polymeren Reinigungsmitteln verwendet werden. Die Handhabungseigenschaften von Polystyrol-Divinylbenzen-Teilchen sind ebenso schlecht (typischerweise aufgrund der Probleme mit der statischen Ladung), wodurch das Beladen bzw. Einbringen, insbesondere in kleine 96-Wannen-Platten, unbequem gemacht wird.

Das U.S.-Patent 5.230.806 beschreibt die Verwendung von funktionalisiertem Polystyrol-Divinylbenzen-Adsorbensharzen bei Festphasenextraktionsverfahren zum Entfernen organischer gelöster Stoffe von Lösungen. Insbesondere beschreibt das Dokument die Verwendung eines neutralen Polystyrol-Divinylbenzen-Harzes, das funktionelle Hydroxymethyl-, Acetyl- oder Cyanomethyl-Gruppen zum Entfernen oder Reinigen von Phenolen aus Lösungen enthält. Die Verwendung von neutralen Polymeren ist bevorzugt, da geladene Harze ungewünschte Materialien aufnehmen können, die in der Lösung vorliegen. Das Dokument legt dar, daß Silika, das eine chemisch gebundene organische Gruppe enthält, nicht besonders für die Verwendung bei Festphasen-Extraktionen ist, da sie hydrophob sind und keinen guten Oberflächenkontakt herstellen, und viele Arten von organischen Substanzen werden unvollständig aus wässrigen Lösungen extrahiert. Vergleiche dazu auch Capillary Columns, J. Am. Chem. Soc., 97, 15 (1975), das die Verwendung von einem Isocyanat zeigt, das an ein vernetztes Polystyrol gebunden ist, um Anhydride und Säuren aus einer Lösung von Pyridin zu entfernen.

Die U.S.-Patente 4.874.518, 5.032.266 und 5.108.595 beziehen sich auf chromatographische Materialien, die poröse Silika-Mikrosphären aufweisen, die mit Silanol angereicherte Oberflächen mit günstigen sorptiven Eigenschaften zum Abtrennen organischer Verbindungen haben. Die Silika-Mikrosphären werden ausgebildet, indem Mikrosphären, die thermisch dehydroxyliert worden sind, mit Wasser unter Anwesenheit eines Aktivierungsmittels bzw. eines Aktivators, wie beispielsweise Ammoniumhydroxid, in Kontakt gebracht werden, um eine Oberflächenkonzentration von Silanolgruppen zu erzeugen. Dieses Verfahren dient dazu, die Aktivität bzw. Wirksamkeit der Mikrosphären beizubehalten, während die erforderliche Druckfestigkeit geschaffen wird, die es ermöglicht, daß die Materialien bei hohen Drücken verwendet werden. Diese Silika-Mikrosphären können bei der Gelfiltrationschromatographie und der Hochgeschwindigkeitsaustauschchromatographie verwendet werden.

Die Verwendung von Silika als einem Träger für Reinigungsmittelteilchen ist in Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 19, Seiten 3357-3360 (1997) berichtet worden, worin die Verwendung von derartigen Teilchen bei der Ionenaustauschchromatographie zum Entfernen von Verunreinigungen verwendet wird, die von der Synthese von Aminen und acetylierten Aminen hervorgehen. Materialien dieser Art sind auch kommerziell verfügbar (beispielsweise bei Applied Separations, Allentown, PA). Derartige auf Silika basierende Teilchen quellen nicht auf, und sie können mit einem weiten Bereich von Reaktionslösungsmitteln, sowohl polar als auch nicht-polar, verwendet werden. Jedoch sind bestehende auf Silika basierende Reinigungsmittelmateriale auf unregelmäßig geformten Silikagels bzw. Kieselsäuregels ausgebildet, die einen hohen Grad an Verunreinigungen enthalten, wie beispielsweise Aluminium und Eisen. Als Folge davon sind diese Materialien stark sauer und oftmals mit stark basischen Molekülen nicht verträglich bzw. inkompatibel. Herkömmliche auf Silika basierende Materialien können auch ungewollte Reaktionen oder Veränderungen bei dem gewünschten Endprodukt katalysieren oder ermöglichen. Derartige saure auf Silika basierende Materialien können auch polare, insbesondere basische, Verbindungen stark absorbieren, was zu verringerten Reaktionsausbeuten führt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, verbesserte auf Silika basierende reinigende Reagenzien zu schaffen, die bei einer Vielfalt von Lösungsmittelsystemen stabil sind, und die die Probleme bezüglich des Quellens bzw. Aufquellens, welche mit polymeren Substraten verbunden sind, vermeiden.

Diese Aufgabe wird durch Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, einem Festbett nach Anspruch 10, einem Filter nach Anspruch 11, einem Behälter nach Anspruch 12, einer Patrone nach Anspruch 13, und durch ein Verfahren nach Anspruch 14 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Diese Erfindung bezieht sich auf Reinigungsmittel, die in hohem Grad gereinigte, poröse Mikrosphären bzw. Mikrokugeln aus Silika bzw. Siliziumdioxid aufweisen, welche funktionelle Gruppen auf ihren Oberflächen enthalten. Diese auf Silika basierende Reinigungsmittelteilchen sind im wesentlichen nicht aufquellend, und können mit einer großen Vielfalt von organischen oder wässrig-organischen Lösungsmittelsystemen verwendet werden. Die in hohem Grad gereinigten Silikateilchen liegen in der Nähe des pH neutralen Werts (pH von ungefähr 6-7), wodurch die Teilchen in hohem Maße mit sowohl basischen als auch sauren Verbindungen verträglich bzw. kompatibel sind. Die porösen auf Silikamikrosphären basierenden Teilchen dieser Erfindung haben eine schmale Teilchengrößenverteilung und sind zur leichten Handhabung frei fließend, was eine höchst attraktive Eigenschaft für Anwendungen ist, die ein automatisches Instrumentarium verwenden. Eine enge bzw. schmale Porengrößenverteilung der Teilchen schafft eine klar definierte und reproduzierbare Durchführung bzw. ein klar definiertes und reproduzierbares Betriebsverhalten.

Gemäß einem Aspekt bezieht sich die vorliegende Erfindung auf in höchstem Maße gereinigte, poröse Silika-Mikrosphären, deren Oberflächen derart modifiziert bzw. verändert sind, um funktionelle Gruppen zu enthalten, und bezieht sie sich auf Verfahren zum Verwenden der funktionalisierten Silika-Mikrosphären als reinigende Reagenzien in organischen Synthesereaktionen. Die Silika-Mikrosphären können hergestellt werden, indem ein Silikasol bzw. Kieselsäuresol, das durch das Hydrolyse/Mischung von organischen Silikaten gebildet wird, im Sprühverfahren getrocknet wird. Die Silika-Mikrosphären werden erwärmt, um eine mechanische Stärke bzw. Festigkeit zu schaffen, und werden dann hydroxyliert, um einen hohen Grad an Silanolgruppen an bzw. auf der Oberfläche der Mikrosphären zu erzeugen. Die Silika-Mikrosphären werden der Größe nach eingeteilt bzw. bemessen, gereinigt, und dann werden die Oberflächensilanolgruppen mit einem geeigneten Silanisierungsmittel in Reaktion gebracht, um die erforderliche Funktionalität zu erreichen.

Bei einer Ausführungsform dieses Aspekts ist die Oberfläche des porösen Silika-Mikrosphären-Trägers mit einer geringfügig polymerisierten Schicht bzw. Beschichtung aus Silan modifiziert, die funktionelle Gruppen enthält, die durch ionische oder kovalente Kräfte mit organischen Verbindungen reagieren würden. Bei dieser Ausführungsform wird ein hydroxylierter Silika-Träger in einer nicht wässrigen Umgebung bei Anwesenheit eines geringen Betrags bzw. einer geringen Menge von Wasser mit einem Silan in Reaktion gebracht, das die funktionelle Gruppe von Interesse enthält, um eine geringfügige Polymerisation der Silanreaktionspartner zu erzeugen. Typische funktionelle Gruppen umfassen Monoamine, Triamine, tertiäre Amine, Sulfonsäuren, Sulfochloride, Isocyanate, Epoxide, Diamine, Diphenylphosphine, Diethylphosphine, Mercaptane, Alkylbromo-Gruppen, und Sulfonylhydrazide.

Weitere Verfahren zum Modifizieren der Oberfläche der Silika-Teilchen umfassen das Reagieren der Teilchen mit monofunktionalen Silanen, die entweder eine ionische oder kovalente Reaktivität aufweisen, in der Abwesenheit von Wasser, das mechanische Aufbringen bzw. Formen eines polymeren Films der gewünschten Funktionalität auf der Oberfläche, und das Reagieren der Oberfläche mit einer "nicht silikaartigen" organischen, kovalent gebundenen polymeren Phase, die die notwendige Funktionalität aufweist.

Bei einem weiteren Aspekt dieser Erfindung wird ein Verfahren zum Durchführen der Reinigungsreaktionen geschaffen. Das Verfahren weist ein zumindest teilweises Entfernen von überschüssigen Reaktionspartner oder Nebenreaktionsprodukten von einer organischen Synthesereaktion unter Verwendung der auf Silika basierenden Reinigungsmittel, wie sie hierin beschrieben sind, auf. Die Reaktionsbedingungen, Konzentrationen und die Reaktionszeit werden derart eingestellt, um zumindest ein gewisses Entfernen dieser überschüssigen Reaktionspartner bzw. Überschußreaktionspartner oder der ungewollten Nebenprodukte vorzunehmen, wobei das gewünschte Produkt in einer gereinigteren Form übrig gelassen bzw. zurückgelassen wird. Die Silika-Mikrosphären dieser Erfindung können in Betten bzw. Schüttungen, Filterplatten oder Patronen für Anwendungen mit hohem Durchsatz, wie beispielsweise zum Reinigen von Bibliotheken von chemischen Verbindungen bei Arzneimittelforschungsanwendungen verwendet werden.

Die in hohem Maße gereinigten, porösen Silika-Mikrosphären dieser Erfindung werden vor dem Einführen bzw. Vorsehen von funktionellen Gruppen auf der Oberfläche der Teilchen hergestellt. Dies kann unter Verwendung einer Vielfalt von Verfahren bzw. Techniken durchgeführt werden, die alle im Umfang der vorliegenden Erfindung liegen. Die Teilchen bzw. Partikel werden gesintert, der Größe nach eingeteilt und gereinigt, und Silanol-Gruppen werden auf der Oberfläche der Mikrosphären für die Reaktion mit geeigneten funktionellen Gruppen eingeführt bzw. vorgesehen. Die funktionellen Gruppen werden beispielsweise durch in Reaktion bringen der Silanolgruppen mit trifunktionalen oder bifunktionalen Silanen, welche die funktionellen Gruppen von Interesse enthalten, vorgesehen. Die funktionalisierten Teilchen können in einer Vielfalt von Anwendungen, wie beispielsweise in einem Patronen-, Betten-, oder Filterplatten-Format für Anwendungen der kombinatorischen Chemie mit hohem Durchsatz verwendet werden.

Die hierin verwendeten Begriffe "Silika-Träger", "Silika-Mikrosphären" und "Silika-Teilchen" sind im wesentlichen synonym bzw. bedeutungsgleich. Diese Mikrosphären, die im wesentlichen eine sphärische bzw. kugelförmige Form aufweisen, sind typischerweise derart bemessen, daß sie nominelle Durchmesser im Bereich von ungefähr 10 Mikrometer bis ungefähr 200 Mikrometer aufweisen. Wenn sie für ihren beabsichtigten Zweck verwendet werden, d. h., als ein Reinigungsmittel, so werden die Oberflächen der individuellen Silika-Mikrosphären derart modifiziert werden, daß sie geeignete funktionelle Gruppen aufweisen.

Die Begriffe "in hohem Maße gereinigt" und "ultrarein bzw. höchstrein" sollen ein Silika-Trägermaterial bezeichnen, das einen Verunreinigungsgehalt von weniger als ungefähr 0,01% aufweist.

Mit "porös" ist im allgemeinen eine Porosität von ungefähr 50%, und bevorzugterweise eine Porosität von ungefähr 50% bis ungefähr 65% gemeint. Der Grad der Porosität bezieht sich auf das gesamte Porenvolumen innerhalb des festen Trägers. Die Porosität nimmt mit der Zunahme des Porenvolumens zu.

Mit "Unreinheit bzw. Verunreinigung" ist ein nicht in Reaktion getretener Reaktionspartner, oder ein Überschußreaktionspartner oder ein Reaktionsnebenprodukt gemeint, der/das in einem Reaktionsgemisch oder einer Lösung enthalten ist, jedoch nicht ein gewünschtes Produkt umfaßt.

Mit "selektiv" oder "selektiv entfernt" ist gemeint, daß sich der Silika-Träger an Verbindungen, die aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden sollen, bindet, wobei er sich nicht wesentlich an die gewünschten Reaktionsprodukte bindet. Das Binden der Verbindungen kann durch ionische oder kovalente Kräfte zustande kommen, oder, was weniger wahrscheinlich ist, durch selektive Adsorption oder Chelatbildung. Vorzugsweise wird sich die funktionalisierte Trägerstruktur an weniger als ungefähr 10% des gewünschten Reaktionsprodukts binden, und sehr bevorzugterweise weniger als ungefähr 5%.

Der Begriff "Reinigen" soll das Entfernen von Verunreinigungen von dem Reaktionsgemisch unter Verwendung des Prozesses bzw. Verfahrens dieser Erfindung bezeichnen, und die funktionalisierten Silika-Mikrosphären sind die "Reinigungsreagenzien" oder "Reinigungsmittel".

Der Begriff "Silanisieren" soll ein Verfahren zum Vorsehen von funktionellen Gruppen auf der Oberfläche der Silika-Mikrosphären unter Verwendung von Verfahren bezeichnen, die hierin ausführlicher beschrieben werden.

Silika-Träger

Das Silika-Trägermaterial der vorliegenden Erfindung weist in hohem Maße gereinigte poröse Silika-Mikrosphären auf. Ein bevorzugtes Verfahren zum Herstellen dieser Teilchen geschieht durch Trocknen im Sprühverfahren von Silika-Lösungen, die durch die gesteuerte Hydrolyse von Tetraethyl-o-Silikat oder ähnlichem organischen Siliziumverbindungen hergestellt worden sind. Dieses Verfahren ermöglicht die Bildung von in hohem Maße gereinigtem porösen Silika-Mikrosphären bei relativ geringen Kosten und bei in hohem Maße gesteuerten Eigenschaften. Der Silika-Träger kann mit verschiedenen Teilchengrößen und verschiedenen Porengrößen hergestellt werden, um an die Erfordernisse eines speziellen Reinigungsbetriebs bzw. Reinigungsvorgangs angepaßt zu sein.

Um derartige Silika-Träger herzustellen, können geeignete Silika-Sole durch die Hydrolyse von organischen Silikaten in der Art und Weise hergestellt werden, wie es von Stöber et al. in J. Colloid and Interface Science, 26, Seiten 62-69

(1968) beschrieben ist. Dieser Ansatz ist bekannt, um Silika-Sole mit einer sehr hohen Reinheit und mit einer engen bzw. schmalen Verteilung der Solteilchengröße herzustellen. Die Teilchengröße des Sols, das auf diese Weise hergestellt worden ist, bestimmt die Porengröße der porösen Silika-Mikrosphären, die schließlich aus diesen Solen hergestellt werden, wobei die Durchschnittsporengröße ungefähr die Hälfte des Durchschnittsdurchmessers der Silika-Sol-Mikroteilchen ist.

Poröse Silika-Mikrosphären können dann unter Verwendung einer wohl bekannten Vorrichtung und einem Verfahren zur Trocknung im Sprühverfahren (K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 5th ed., Longman Scientific and Technical, New York (1991) aus diesen wässrigen kolloidalen Silikasolen hergestellt werden. In einigen Fällen sollten die Silika-Lösungen zuerst unter Verwendung eines Prozesses bzw. Verfahrens, wie es beispielsweise in R. K. Iler, *The Chemistry of Silica*, Chapter 4, John Wiley, New York (1979) beschrieben ist, zur Ausflockung gebracht oder teilweise vorgelatiniert ("pregelled") werden, um Mikrosphären mit einer Porosität zu erzeugen, die höher ist als diejenige, die durch das direkte Trocknen im Sprühverfahren von Silika-Solen verfügbar ist. Die Konzentration der Silika-Lösung, die Art und Rate der Sprühverfahren-Trocknungszerstäubung (wie beispielsweise eine Zweiflüssiddüse oder eine sich drehende Scheibe), die Trocknungstemperatur, die Rate der Versorgung an erwärmter Luft, und dergleichen werden alle eingestellt, um die porösen Silika-Mikrosphären der gewünschten Größe und der Größenverteilung einzustellen.

Diese "rohen" sprühgetrockneten Teilchen mit einer ziemlich breiten Teilchengrößenverteilung werden dann befeuert, um jegliche übrig gebliebenen organischen Verschmutzungen zu entfernen, und werden bei angemessen hohen Temperaturen (typischerweise 750°C–800°C) gesintert, um den Teilchen eine gute mechanische Festigkeit zu geben. Silika-Teilchen, die auf derartige hohe Temperaturen erhitzt werden, haben keine Oberflächensilanolgruppen, auf denen Reaktionen mit funktionalisierten Silanen auftreten können. Folglich muß die Oberfläche der porösen Silika-Mikrosphäre hydroxyliert werden, um eine hohe Population bzw. Besetzung von Silanolgruppen für eine funktionelle Silanisierung zu erzeugen. Es kann eine Hydroxylierung unter entweder sauren oder basischen Bedingungen angewendet werden, wie es beispielsweise in dem U.S.-Patent 4.874.518 beschrieben ist, deren zugehörige Offenbarung durch Bezug hierin aufgenommen sein soll.

Vor oder nach der Hydroxylierung werden die porösen Silika-Mikrosphären klassiert bzw. der Größe nach eingeteilt, um die Teilchengrößenfraktion bzw. den Teilchengrößenbruchteil zu erhalten, der für die Reinigungsreaktionen gebraucht wird. Die erforderliche Durchschnittsteilchengröße variiert mit der speziellen Reinigungsanwendung. Für Reaktionen in einem einfachen Glasfläschen bzw. einer einfachen Viole oder in einer 96-Wannen-Platte sind Teilchen in dem Bereich von 20 bis 80 Mikrometer angemessen. Für Durchflußreaktionen mit einer automatisierten Vorrichtung, die eine schnelle Äquilibrierung bzw. Gleichgewichtseinstellung erfordert, können Teilchen in dem Bereich von 10 bis 30 Mikrometer erforderlich sein, obwohl die Antriebskraft durch die Vorrichtung für diese kleineren Teilchen aufgrund der verringerten Permeabilität bzw. Durchlässigkeit vergrößert werden muß. Größere Teilchen, bis zu 100 Mikrometer bis 200 Mikrometer, können bei Anwendungen nützlich sein, bei denen die Reaktionszeiten, die Rate des Gleichgewichts bzw. die Rate der Gleichgewichtseinstellung und die BettDurchlässigkeit nicht kritisch sind.

Die Teilchengrößeneinteilung kann durch eine Anzahl von wohl bekannten Verfahren erreicht werden, wie beispielsweise durch Sieben, Luftsichtung bzw. Luftklassierung und Flüssig-Schlammung. Das Sieben ist das einfachste und kostengünstigste Verfahren. Jedoch erzeugt dieses Verfahren Produkte, die aufgrund der Neigung feiner Teilchen, an größeren Teilchen zu haften, und deshalb nicht ordnungsgemäß fraktioniert zu werden, die größte Konzentration an feinen Teilchen haben. Luftsichtung mit einer relativ teuren Maschine ist ein bequemes Verfahren, das einen hohen Durchsatz an gewünschten Teilchen, die genau in eine schmale Teilchengrößenverteilung fraktioniert werden sollen, ermöglicht.

Unglücklicherweise ist es weder bei dem Ansatz durch Sieben noch durch Luftsichtung möglich, in hohem Maße gereinigte poröse Silika-Mikrosphären zu erhalten. Beide dieser Teilchenfraktionierungsverfahren verschmutzen bzw. verunreinigen die Teilchen mit dem Metall, das in der Fraktionierungsvorrichtung verwendet wird, als Folge des signifikanten mechanischen Abreibens bzw. Abnützens. Um diese Verfahren zur Teilchenfraktionierung verwenden zu können, um in hohem Grad gereinigte poröse Silika-Mikrosphären zu erhalten, müssen die Metallverunreinigungen bzw. Metallverschmutzungen sorgfältig entfernt werden. Dies kann durch eine erschöpfende Extraktion der Silika-Teilchen mit stark metallösenden Säuren erreicht werden, wie beispielsweise durch Salpeter- oder Chlorwasserstoffsäuren. Nach dem Waschen mit Säure müssen die Silika-Teilchen gründlich mit Wasser neutral bzw. zur Neutralität gewaschen werden, um die übrig gebliebenen Säuren zu beseitigen, und sie müssen für die nachfolgende Oberflächenmodifizierung getrocknet werden.

Ein weiteres Verfahren zur Teilchenfraktionierung ist das Flüssig-Schlammungsverfahren, das in einer ähnlichen Art und Weise durchgeführt werden kann, wie es in C. D. Scott, *Anal. Biochem.*, 24, 292 (1969) beschrieben ist. Wie die Luftsichtung basiert dieses Verfahren auf den Konzepten des Stokschen Gesetzes (S. Glasstone, *Textbook of Physical Chemistry*, 2nd ed., D. Van Nostrand Co., New York, Seite 258 (1946), und erlaubt wiederum, daß Teilchen in enge bzw. schmale Größenbereiche fraktioniert werden. Während das Flüssig-Schlammungsverfahren mit Wasser als die bewegliche Phase langsam und teuer ist, erlaubt es, daß Teilchen ohne Metallverunreinigung fraktioniert werden, da jede Glas- und Kunststoffvorrichtung verwendet werden kann.

Ein alternatives Verfahren zum Herstellen von in hohem Maße gereinigten porösen Silika-Mikrosphären ist in der europäischen Patentanmeldung Nr. 298062 beschrieben. Dieses Verfahren umfaßt das Emulgieren eines in hohem Maße gereinigten Silikasols mit einem organischen Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, in der Anwesenheit eines grenzflächenaktiven bzw. oberflächenaktiven Mittels. Die gebildeten Soltropfen werden dann gelatiniert, indem Wasser unter einer gesteuerten Temperatur und unter gesteuerten pH-Bedingungen entfernt wird. Die gebildeten Silika-Teilchen werden wärmebehandelt, um alle organischen Materialien zu entfernen. Die Teilchen können klassiert bzw. der Größe nach eingeteilt und rehydriert werden, falls es erforderlich ist, um Oberflächensilanolgruppen für die nachfolgende Oberflächenmodifizierung zu erzeugen.

Ein weiteres Verfahren (wie es in der DE 35 34 143 beschrieben ist) zum Herstellen in hohem Maße gereinigter poröser Silika-Mikrosphärenträger umfaßt die Emulgierung von organischen Alkoxysiliziumverbindungen mit einem mit Wasser nicht vermischbaren organischen Lösungsmittel bei Anwesenheit eines oberflächenaktiven Mittels. Der pH-Wert

des Gemisches wird verringert, so daß die Alkoxysiliziumverbindung zu Kieselsäure hydrolysiert, die dann polymerisiert, um dann Silika enthaltende Tröpfchen zu bilden. Die ausgebildeten Teilchen werden isoliert und wärmebehandelt, um organisches Material zu entfernen. Die Teilchen können dann der Größe nach eingeteilt und rehydroxyliert werden, falls es für die folgende Oberflächenreaktion erforderlich ist.

Ein weiteres alternative Verfahren zum Herstellen von in hohem Maße gereinigten porösen Silika-Mikrosphärenträgern umfaßt das Trocknen im Sprühverfahren von Rauch-Silika bzw. Staub-Silika ("fumed silica"), wie beispielsweise des Rauch-Silika-Materials, das von Degussa kommerziell erhältlich ist (Aerosil 380 amorphes Rauch-Siliziumdioxid ("amorphous fumed silicon dioxide"), Degussa Corp., Ridgefield Park, New Jersey). Rauch-Silika wird durch die Konversion bzw. Umwandlung von gereinigtem Siliziumtetrachlorid hergestellt, wobei in hohem Maße gereinigtes Silika in einer Form mit einer großen Oberfläche zurückgelassen wird. Dieses Silika kann in in hohem Maße gereinigte poröse Silika-Mikrosphären durch ein Sprühtrocknungsverfahren, ähnlich dem wie es im Beispiel 1 beschrieben wird, umgewandelt werden. Diese Silika-Mikrosphären erfahren die Prozessschritte bzw. Verfahrensschritte des Sinterns, des Rehydroxylierens, und des Einteilens der Größe nach in der gleichen Art und Weise, wie sie für andere oben diskutierte Herstellungsverfahren für einen Silika-Träger beschrieben worden sind, um ein Material zu erreichen, das als ein Träger für auf Silika basierende Reinigungsmittelprodukte und Verfahren dieser Erfindung geeignet ist.

Noch ein weiteres Verfahren zum Herstellen poröser Silika-Mikrosphären zur Verwendung in der Praxis dieser Erfindung umfaßt die Koazervation von in hohem Maße gereinigten Silika-Solen, wie beispielsweise von jenen, die durch das Verfahren von Stöber, auf das oben Bezug genommen worden ist, hergestellt worden sind. Das Verfahren, das von Köhler und Kirkland (U.S.-Patent 4.874.518) beschrieben ist, verwendet die Bildung eines Harnstoff-Formaldehyd-Polymers, um Silika-Solteilchen in eine sphärischen Masse zusammen zu bringen. Diese Teilchen werden wärmebehandelt, um das organische Polymer zu entfernen und um die Teilchenfestigkeit zu verbessern. Falls die Oberflächenmodifikation durch eine Reaktion mit Silanen durchgeführt werden soll, werden die Teilchen dann auf angemessene Weise rehydroxyliert. Ein strenges Klassieren bzw. Einteilen bezüglich der Größe ist im allgemeinen nicht notwendig, da dieses Koazervationsverfahren von Natur aus eine schmale Teilchengrößenverteilung erzeugt. Das Koazervationsverfahren ist im allgemeinen für das Erzeugen von porösen Silika-Mikrosphären für Reinigungsmittelträger weniger nützlich, da es schwierig ist, Teilchengrößen größer als ungefähr 25 Mikrometer mittels dieses Verfahrens herzustellen.

Tabelle I listet die physikalischen Eigenschaften von zwei verschiedenen Arten von porösen Silika-Mikrosphären auf, die als Träger für die Verwendung als Reinigungsmittelteilchen gemäß dieser Erfindung hergestellt worden sind. Eine Charge von Teilchen wurde aus Rauch-Silika hergestellt, während die andere Charge aus einem kolloidalen Silika-Sol hergestellt ist. Beide Herstellungen wurden durch ein Sprühtrocknungsverfahren mit einer Zweistoffdüse durchgeführt.

Tabelle I

Physikalische Eigenschaften von Materialien, die auf verschiedene Silika-Ausgangsmaterialien zurückzuführen sind

Ausgangsmaterial der Teilchen	Rauch-Silika	Kolloidales Silika
Oberfläche bzw. Oberflächengröße (m^2/g)	235	225
Porenvolumen (%)	64	52
Mittlerer Porendurchmesser (Angström) (Daten erhalten aus Quecksilber-Intrusion/ Extrusion)	110	66
Durchschnittlicher Porendurchmesser (Angström) (Daten erhalten aus isothermer Stickstoffabsorption nach BET/BJH)	256	90
Dichte der Teilchen (g/cm^3)	1,38	1,58

Von beträchtlicher Bedeutung bei den Materialien dieser Erfindung ist die Reinheit des Silikas, das verwendet wird, um die auf Silika basierenden Reinigungsmittel herzustellen. Es ist ein in hohem Maße gereinigter Silika-Träger erforderlich, um eine hohe Ausbeute und eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit beim Herstellen gereinigter Produkte sicherzustellen, die aus Reinigungsprozessen bzw. Reinigungsverfahren resultieren. Wie es in Tabelle II gezeigt ist, übersteigt die Reinheit der auf Silika basierenden Produkte dieser Erfindung bei weitem jene von herkömmlichen auf Silika basierenden Materialien.

Tabelle II

Vergleichende Analysen für verunreinigende Elemente in auf Silika basierenden Reinigungsmitteln

Element ¹	Diese Erfindung, ppm	Andere Quelle ² , ppm
Aluminium	Nicht erfaßbar (n.d.) ³	378
Barium	n.d.	23
Kalzium	n.d.	30
Eisen	n.d.	32
Magnesium	n.d.	18
Natrium	n.d.	93
Titan	n.d.	171
Zirkonium	n.d.	30

¹Bestimmt durch induktiv gekoppelte plasmaoptische Emissionsspektroskopie

²Applied Separations, Allentown, PA, USA

³Grenze der Erfassung, 6-12 ppm, abhängig vom Element

Das Silika, das für die Materialien dieser Erfindung verwendet wird, hat eine Gesamtreinheit von ungefähr 99,99%.

Oberflächenmodifikation des Trägers

Obwohl nicht modifizierte Silika-Teilchen in begrenzten Situationen Anwendungen finden, benötigen Reinigungsmittelreaktionen gewöhnlicherweise Teilchenoberflächen, die mit verschiedenen organischen Funktionalitäten modifiziert worden sind, die für Reaktionen mit gewissen Reagenzien benötigt werden. Es gibt verschiedene Verfahren, die dazu verwendet werden können, um die Oberfläche der Silika-Trägerteilchen für eine Verwendung in einem breiten Bereich von reinigenden Reaktionen zu modifizieren bzw. abzuwandeln.

Ein bevorzugtes Verfahren für eine Oberflächenmodifikation besteht darin, die Silika-Oberfläche mit geringfügig polymerisierten Silangruppen zu verändern. Dieser Ansatz erfordert es, daß der Silika-Träger hydroxyliert wird, so daß eine hohe Population bzw. Besetzung an Oberflächensilanolgruppen für eine Reaktion als reinigende Reagenzien verfügbar ist. Trifunktionale oder bifunktionale Silane, oder eine Mischung dieser Silane, die funktionellen Gruppen von Interesse enthalten, werden dann mit der Silika-Teilchenoberfläche zur Reaktion gebracht, gewöhnlicherweise bei erhöhten Temperaturen in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, wie es in S. R. Melander und C. Horvath, High-Performance Liquid Chromatography, Vol. 2, Academic Press, New York, Seite 113 (1980) beschrieben ist. Unter Verwendung dieses Verfahrens kann ein geringer Betrag an Wasser dem Silika vor der Reaktion zugesetzt werden, um eine geringfügige Polymerisation der Silanreaktionspartner während der Bindung bzw. dem Anbringen an die Silika-Oberfläche und dem nachfolgenden Erwärmen zu erleichtern. Alkoxysilane und Chlorosilane können aufgrund ihrer einfachen Verfügbarkeit und geringen Kosten für die Reaktion verwendet werden.

Nach angemessener Reaktionszeit (wie beispielsweise über Nacht, oder 24 Stunden) werden die in Reaktion getretenen Teilchen isoliert, erschöpfend mit organischen Lösungsmitteln gewaschen und getrocknet. Eine Elementaranalyse, sowie weitere Messungen, wie beispielsweise Titrationen, können dazu verwendet werden, die Konzentration der Silanliganden an bzw. auf der Oberfläche des Silika-Trägers zu bestimmen. Beispielsweise können die Oberflächen mit in hohem Maße sauren Sulfonsäuregruppen mit standardisierten basischen Lösungen titriert werden, um die Konzentration der Sulfonsäuregruppen an den Teilchen zu bestimmen.

Tabelle III zeigt eine Liste von veranschaulichenden Produkten, die mit diesem Verfahren erzeugt werden können, obwohl diese Liste nicht einschränkend bezüglich des Typs der Strukturen sein soll, die von dem Fachmann auf dem Gebiet erzeugt werden können.

Tabelle III

Veranschaulichende funktionelle Gruppen für Silika-Mikrosphären

5

Name	Funktionelle Gruppe
Monoamin	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$
Triamin	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$
Tertiäres Amin	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Sulfonsäure	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_2 - (\text{CH}_2)_6 - \text{SO}_3\text{H}$
Sulfochlorid	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_2 - (\text{CH}_2)_6 - \text{SO}_2\text{Cl}$
Isocyanat	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{NCO}$
Epoxid	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{OCH}_2 - \text{CHOCH}_2$
Diamin	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$
Diphenylphosphin	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_2\text{P} - ((\text{CH}_2)_6)_2$
Diethylphosphin	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_2\text{P} - ((\text{CH}_2)_2)_2$
Mercaptan	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{SH}$
Alkylbromo	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{Br}$
Sulfonyl-Hydrazid	$\text{SiO}_2 - \text{SO}_2\text{NHNH}_2$

Alternativ dazu kann die Silika-Trägeroberfläche mit monofunktionalen Silanen auf eine Art und Weise, wie sie in J. J. Kirkland, Chromatographia, 8, Seite 661 (1975) beschrieben ist, modifiziert werden. Während er im allgemeinen teurer ist, erzeugt dieser Reaktionsansatz Oberflächen mit dem höchsten Grad an Reproduzierbarkeit. Die Reaktionen werden gewöhnlicherweise in einer ähnlichen Art und Weise durchgeführt, wie bei den Oberflächen, die durch eine Reaktion mit tri- oder bifunktionalen Silanen hergestellt werden, obwohl Wasser gewöhnlicherweise nicht der Silika-Oberfläche vor einer Reaktion zugesetzt bzw. zugeführt wird. Der Betrag an Liganden, die wiederum an die Silika-Trägeroberfläche gebunden werden, wird durch Elementaranalyse und andere spezifischere Messungen bzw. Meßverfahren bestimmt, gerade wie bei den Teilchen, die mit tri- und bifunktionalen Silanmitteln modifiziert werden.

Ein weiterer Ansatz zum Herstellen funktionalisierter Materialien dieser Erfindung umfaßt die gesteuerte Synthese von Polymerbürsten mit der gewünschten Funktionalität durch "lebende" Radikalkettenpolymerisationsverfahren, wie beispielsweise jenen, die in Macromolecules, 1998, 32, 592; 1998, 31, 602; 1999, 32, 1424-1431 beschrieben sind. Beispielsweise kann ein vorgeformter durch Monochlorosilyl oder Alkoxyisilyl funktionalisierter Azo-Initiator synthetisiert und an die Silika-Trägeroberfläche kovalent gebunden werden. Unter Verwendung von Radikalkettenpolymerisationsbedingungen werden lineare Ketten, die die gewünschten funktionellen Gruppen enthalten, von der Oberfläche weg durch Wachstum ausgebildet, um gebundene Polymerbürsten mit hohen Aufpolimerisierungsdichten bzw. Grafdichten zu ergeben. Ein Beispiel dieses Ansatzes besteht darin, zuerst Triethoxyallylsilan oder Trichloroallylsilan kovalent mit der Silika-Trägeroberfläche zu verbinden. Dieses Material wird dann mit Allylamin unter Verwendung eines Azo-Katalysators zur Reaktion gebracht, um eine Polymerschicht mit Primäramin-Reinigungsmittelgruppen zu erzeugen.

Alternativ dazu kann ein "lebendes" Radikalkettenpolymerisationssystem, das Alkoxyamin- oder Haloester-Initiierungsgruppen enthält, verwendet werden, um funktionalisierte Silika-Produkte herzustellen. Dieser Ansatz hat den Vorteil, daß der Polymerisationsprozeß besser gesteuert werden kann. Ein zusätzlicher Vorteil dieses Ansatzes ist die Möglichkeit, Blockpolymere durch sequentielle Aktivierung der schlafenden Endkette in Anwesenheit verschiedener Monomere, die die für die Reinigung erforderliche funktionellen Gruppen enthalten, herzustellen.

Ein weiteres Verfahren zum Herstellen von auf Silika basierenden Reinigungsmitteln besteht darin, einen Film eines Polymers mit der gewünschten reinigenden Funktionalität auf der Oberfläche des Silika-Trägers aufzubringen ("cast"). Ein Beispiel dieses Verfahrens besteht in dem Aufbringen eines Films von 0,25-µm eines Polyethylenimins auf Silika-Trägerteilchen durch die Rotationsverdampfung einer Tetrahydrofuran-Lösung eines Polymers bis die Teilchen trocken und frei fließend sind. Die so entstehenden Teilchen werden dann sanft erhitzt, um Spuren von verbleibenden Lösungsmitteln zu entfernen. Viele weitere Arten von polymeren Materialien können bei diesem Verfahren verwendet werden. Beispielsweise kann ein Reinigungsmittel mit einer starken Sulfonsäuregruppe durch Verdampfen einer ethanolschen Lösung eines niedriger gewichtigen Nation®-Polymers (DuPont, Wilmington, Delaware) auf der Silika-Oberfläche hergestellt werden.

65

Auf Silika basierendes Reinigungsmittelprodukt

Die Reinigungsmittelteilchen dieser Erfindung sehen eine bequeme bzw. einfache Einrichtung zum Verarbeiten und Reinigen von chemischen Reaktionen ohne den Bedarf nach weiteren komplizierteren Trennungsvorverfahren vor. Reini-

gungsmittelteilchen werden zugefügt, nachdem die Reaktion vollendet ist, um die Reaktionen durch selektives Reagieren mit überschüssigen Reaktionspartner und/oder Reaktions-Nebenprodukten zu löschen bzw. zu quenschen. Diese selektiven Reaktionen durch Reinigungsmittel können durch kovalente oder ionische Wechselwirkungen zustande gebracht werden, oder in einigen Fällen durch selektive Chelatbildung oder Adsorption. Die sich ergebenden Teilchen-gebundenen Reaktionspartner (oder Nebenprodukte) werden durch einfache Filtration oder Zentrifugation entfernt.

Ordnungsgemäß ausgelegte bzw. entworfene Reinigungsmittelteilchen verhalten sich oft ähnlich wie Lösungsreaktionen kleiner Teilchen, wobei es einer minimalen Anstrengung bedarf, um eine spezielle organische Reaktion zu optimieren. Reinigungsmittel können einzeln oder in einem gemischten Modus verwendet werden, um Reaktionsverarbeitungsvorgänge zu vereinfachen und andere langwierige Trennungsvorgänge, wie beispielsweise Extraktionen und Chromatographie, zu beseitigen. Reinigungsmittel können dazu verwendet werden, um gespaltene bzw. abgespaltene Produkte von Festphasenreaktionen zu reinigen.

Die auf Silika basierenden Reinigungsmittelteilchen dieser Erfindung haben einzigartige Eigenschaften zum Durchführen dieser Funktionen, die für kombinatorische Reaktionen, und andere Verfahren erforderlich sind, die eine Chemie bezüglich einer Reaktion mit hohem Durchsatz, hoher Ausbeute, hoher Reinheit umfaßt. Auf Silika basierende Reinigungsmittel können mit praktisch jedem Lösungsmittel, sowohl organische als auch wässrige, für Reaktionen verwendet werden. Die Teilchen quellen nicht bei Anwesenheit der Lösungsmittel. Als Folge davon zeigen auf Silika basierende Reinigungsmittel auffallende Vorteile im Vergleich zu herkömmlichen organischen auf Harz basierenden Reinigungsmitteln, die erst gequellt bzw. aufgequellt werden müssen, bevor sie ihre Wirksamkeit entfalten. Zusätzlich dazu machen die Eigenschaften des groben Quellens bzw. Aufquellens der auf Harz basierenden Reinigungsmittel oft die Verwendung dieser Materialien mit bestimmten Lösungsmitteln und Reaktionen in den 96-Wannen-Platten, die in der kombinatorischen Chemie weitläufig verwendet werden, schwer.

Weitere Vorteile der porösen Silika-Mikrosphärenreinigungsmittel dieser Erfindung sind mit der hohen Dichte und den frei fließenden Eigenschaften der Teilchen verbunden, was ihre Handhabung bequem bzw. einfach und präzise macht. Die hohe Dichte der Teilchen (ungefähr $1,3 \text{ g/cm}^3$ bis $1,5 \text{ g/cm}^3$) verstärken ihre Verwendbarkeit, insbesondere bei Anwendungen der kombinatorischen Chemie. Sie werden leicht in Mikroreaktionsgefäße bzw. Mikroreaktionsbehälter eingebracht, entweder manuell oder durch eine automatische Vorrichtung bzw. Instrumentation. Im Vergleich zu den auf Harz basierenden Reinigungsmittelteilchen (mit einer Dichte von $< 1 \text{ g/cm}^3$) erlaubt die höhere Dichte der porösen auf Silika-Mikrosphären basierenden Teilchen oft eine viel einfachere Filtration oder Zentrifugation zum Entfernen der gereinigten Produkte von den Teilchen-gebundenen Reaktionspartner oder Nebenprodukten. Bei Reaktionen sind die auf Silika basierenden Teilchen typischerweise schwerer als die Lösungsmittel und Reaktionspartner, was bequeme bzw. einfache und präzise Reaktionen ermöglicht.

Die porösen Silika-Mikrosphärenteilchen dieser Erfindung haben eine reguläre bzw. gleichmäßige Form, sind sehr fest und weisen nichts Feines bzw. keine Feinanteile auf, die Filter blockieren oder Produkte, die gereinigt worden sind, verunreinigen können. Im Gegensatz zu den Problemen, die mit auf Harz basierenden Reinigungsmitteln verbunden sind, "schmutzen" die auf Silika basierenden Reinigungsmittel dieser Erfindung nicht ab, um organische polymere Verunreinigungen in gereinigten Reaktionsprodukten zu hinterlassen. Deshalb ermöglichen die Teilchen dieser Erfindung die Synthese von in hohem Maß gereinigten Produkten ohne die Verunreinigungen, die oft mit herkömmlichen polymeren Reinigungsmittelmateriale verbunden sind.

Ein weiterer praktischer Vorteil der Materialien dieser Erfindung ist, daß die porösen Silika-Mikrosphären-Reinigungsmittelteilchen ohne weiteres mit einer leicht gesteuerten und reproduzierbaren Teilchengröße, Porengröße, Porosität und funktionellen Beladungseigenschaften hergestellt werden. Probenbeladungseigenschaften für die auf Silika basierenden Reinigungsmittel dieser Erfindung auf einer Volumenbasis (mmol/cm^3) sind im allgemeinen mit jenen vergleichbar, die bei auf Harz basierenden Reinigungsmitteln herkömmlicherweise verfügbar sind, wobei der deutliche Dichteunterschied zwischen den zwei Materialien zu berücksichtigen ist.

Eine breite Vielfalt an funktionellen Gruppen kann an bzw. auf den porösen Silika-Reinigungsmitteln dieser Erfindung ausgebildet werden. Tabelle IV zeigt Darstellungen von einigen der funktionalisierten Materialien, die synthetisiert werden können. Die Daten in Tabelle IV zeigen die Beladefähigkeit dieser Erzeugnisse basierend auf einer Elementaranalyse und entweder wässrigen oder nicht wässrigen Titrations der eigentlichen bzw. tatsächlichen Funktionalität von Interesse.

TABELLE IV

Erläuternde bzw. beispielhafte auf Silika basierende Reinigungsmittel

Name	Funktionelle Gruppe	Elementaranalyse	Titration	Anwendung
Monoamin	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	%N-0,8-1,0 mmol/g %C-0,9-1,2 mmol/g	0,6-0,95 mmol/g (nicht wässrig)	99%-gereinigt 4-Cl $(\text{CH}_2)_6\text{-COCl}$ - $(\text{CH}_2)_6\text{-OCOC}$ - $(\text{CH}_2)_6\text{-NCO}$ - $(\text{ClCH}_2\text{CO})_2\text{O}$
Triamin	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	%N-0,5-0,7 mmol/g %C-0,6-0,8 mmol/g	0,4-0,6 mmol/g (nicht wässrig)	Die gleiche wie oben und verwendet in einer Reaktion, um die folgende Verbindung zu erhalten: $4\text{-Cl}(\text{CH}_2)_6\text{CO-NHCH}_2(\text{CH}_2)_6$
Tertiäres Amin	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	%N-0,75-0,85 mmol/g %C-0,8-0,9 mmol/g	0,6-0,8 mmol/g (nicht wässrig)	Verwendet in einer Reaktion, um die folgende Verbindung zu erhalten: $4\text{-Cl}(\text{CH}_2)_6\text{-CO-NHCH}_2(\text{CH}_2)_6$
Sulfonsäure	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_6\text{-SO}_3\text{H}$	%C-0,5-0,8 mmol/g %S-0,6-1,0 mmol/g	0,2-0,6 mmol/g (wässrig)	
Sulfochlorid	$\text{SiO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_6\text{-SO}_2\text{Cl}$	%C-0,5-0,9 mmol/g %S-0,6-1,1 mmol/g %Cl-0,3-0,5 mmol/g	0,98 mmol/g (nicht wässrig)	
Isocyanat	$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-NCO}$	%C-0,6-1,0 mmol/g %N-0,6-1,0 mmol/g	0,2-0,6 mmol/g (nicht wässrig)	
Epoxid	$\text{SiO}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-OCH}_2\text{-CHOCH}_2$	%C-0,8-1,3 mmol/g	0,45-0,7 mmol/g (HBr-Titration)	Reaktion mit Benzylamin Octylamin (0,1-0,3 mmol/g)

TABELLE IV
(Fortsetzung)
Erläuterungen bzw. Beispiele zu auf Silika basierendem Reinigungsmittel

Name	Funktionelle Gruppe	Elementaranalyse	Titration	Anwendung
Diamin	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 \text{NH}(\text{CH}_2)_2 \text{NH}_2$	%C-1,0-2,0 mmol/g %N-1,0-2,0 mmol/g		
Diphenylphosphin	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_2 \text{P} - ((\text{CH}_2)_6)_2$	%C-0,5-0,9 mmol/g %P-0,5-0,8 mmol/g		Reaktion mit CH_3I
Diethylphosphin	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_2 \text{P} - ((\text{CH}_2)_2)_2$	%C-1,0-1,5 mmol/g %P-0,5-1,0 mmol/g		
Mercaptan	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{SH}$	%C-2,1 mmol/g %H-2,2 mmol/g %S-1,9 mmol/g		Reaktion mit $(\text{CH}_2)_6 - \text{CH}_2\text{Br}$ $(\text{CH}_2)_8 - \text{Br}$ 2-Bromobutan 95-100% Entfernung der Komponenten
Bromo	$\text{SiO}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{Br}$			
Sulfonyl-Hydrazid	$\text{SiO}_2 - \text{SO}_2 \text{NHNH}_2$			

BEISPIEL 1

Herstellung von in hohem Maße gereinigten porösen Silika-Mikrosphären

5 Zu 160 kg deionisiertem Wasser wurden 425 kg von denaturiertem Ethanol mit einem Proofgrad von 190% (Equistar Chemicals, Houston, Texas), 103,6 kg von Tetraethyl-o-Silkat (Silbond Corporation, Weston, Michigan) und 1,64 kg von 28,0–30,0%igem Ammoniumhydroxid hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden lang durchgeführt, dann wurde das Ethanol mittels azeotroper Destillation entfernt, bis nur Wasser übrig blieb. Das resultierende Silika-Sol enthält 13,03 Gewichtsprozent an Silika mit einer Solteilchengröße von 7 nm. Das Silikasol wurde unter Verwendung von Ammoniumhydroxid auf einen pH-Wert von 8,8 bei 22°C zur Lagerung ohne Gelierung eingestellt, und es wurden 200 g von 37%igem Formaldehyd (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) hinzugefügt, um das Bakterienwachstum während der Lagerung zu verzögern.

10 In einem 20-Liter-Behälter wurden 10 kg des Silika-Sols zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rückfluß 24 Stunden lang erhitzt. Nach dem Kühlen des Gemischs auf Raumtemperatur wurde der pH-Wert dann auf 8,6 mit Ammoniumhydroxid eingestellt. Um das Silika-Sol zur Ausflockung zu bringen, wurde der pH-Wert des Gemischs mit Salpetersäure auf 5,0 eingestellt und 5 Tage lang bei Umgebungstemperatur abgelagert. Das Flockungsmittel wurde dann durch die Zugabe von Ammoniumhydroxid resuspendiert, um einen pH-Wert von 8,25 durch mechanisches Mischen einzustellen. Die Viskosität der sich ergebenden Aufschlammung betrug 10 cp (Zentipoise).

15 Die sich ergebende ausgeflockte Silika-Solaufschlammung wurde dann mit einem speziell gebauten Bayliss-Spray-Drier bzw. Bayliss-Sprühtrockner (Randallstown, MD) unter Verwendung einer zweiphasigen internen Zerstäuberdüse sprühgetrocknet. Die Silika-Solaufschlammung wurde in die Sprührocknerdüse mit einer Rate von 143 ml/min gepumpt, und die erforderliche Zeit für das Sprühen der Aufschlammung betrug 61 Minuten. Die zerstäubten Teilchen wurden in eine zusammenlaufende bzw. zusammenwirkende Zuluft bei 240°C gesprüht, und getrocknete Teilchen wurden in einem Zyklonabscheider gesammelt, der die Teilchen in einen Einschließungsbehälter abgab. Der Prozeß erzeugte eine Ausbeute von 96% basierend auf dem Silika-Gewicht, oder 1,23 kg an weißem Pulver. Die sich ergebenden Teilchen wurden dann durch Erhitzen bei 775°C zwei Stunden lang verfestigt bzw. verstärkt, woraus sich eine Ausbeute von 91% mit 1,12 kg an Material ergab.

20 Dann wurden die Teilchen in deionisiertem Wasser aufgeschlämmt und durch flüssige Ausschlämmung bzw. Ausschlämmung ("elutriation") bei einer Durchflußrate von 600 ml/min unter Verwendung von fünf aufeinanderfolgenden Ausschlämmungsbehältern mit einem Innendurchmesser von 10,2, 10,2, 10,2, 17,8 bzw. 22,9 cm klassiert bzw. der Größe nach eingeteilt. Nach neun Stunden wurde das Material in dem vierten Behälter gesammelt und luftgetrocknet, indem es zuerst mit c.p.-(chemically pure: chemisch reinem)-Azeton gewaschen wurde. Die Teilchengrößenverteilung von 30–63 µm wurde mit einem Coulter-Multisizer-Teilchengrößenanalysator (Beckman Coulter, Fullerton, CA) und durch optische Mikroskopie nachgeprüft bzw. verifiziert. Schließlich betrug die Ausbeute dieser Fraktion 428 g an Silika, oder 38,2%.

25 Um das Silika für die folgende Reaktion zu rehydroxylieren wurden die Silika-Teilchen in 4,27 l an Flußsäure von 200 ppm (48,0–51,0%, J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) gegeben, gemäßigt bzw. schonend 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, und in der gleichen Art und Weise, wie es in dem Beispiel 5 des US-Patents 4,874,518 beschrieben ist verarbeitet, dessen zugehörige Offenbarung hierin durch Verweis eingefügt wird. Das rehydroxylierte Silika wurde wiederum in der oben beschriebenen Art und Weise ausgeschlämmt, um eine Trockengewichtsausbeute von 91,6% zu erzeugen. Die sich ergebenden 392 g an Silika hatten eine B.E.T.-Oberfläche von 219 m²/g und zeigten eine Teilchengröße, die zu 90% größer als 41,9 µm und zu 90% geringer als 62,6 µm war.

BEISPIEL 2

Herstellung von funktionalisierten porösen Silika-Mikrosphären

30 Fünfzig Gramm der Teilchen aus Beispiel 1 wurden in einem Rundkolben angeordnet und es wurden 350 ml an Toluol zu dem Silika zugefügt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß erhitzt, und Wasser wurde durch azeotrope Destillation bei einer konstanten Destillierkolbentemperatur entfernt. Das Gemisch wurde auf ungefähr 80°C gekühlt und 0,75 ml an deionisiertem Wasser wurden unter Rühren hinzugegeben. Zu dem Reaktionskolben wurden dann 20,5 ml an 3-Aminopropyltriethoxysilan (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde unter Rühren 16 Stunden lang unter Rückfluß erwärmt. Die zur Reaktion gebrachten Teilchen wurden an einem gesinterten Glasfilter mittlerer Porosität abgefiltert, und mit Toluol, Tetrahydrofuran, Wasser und Azeton, in dieser Reihenfolge, gewaschen bevor sie in einem Vakuumofen eine Stunde lang bei 110°C getrocknet wurden. Das sich ergebende Material zeigte eine Beladung an organischen funktionellen Gruppen von 1,1 mmol/g basierend auf einer Kohlenstoff-Elementaranalyse, und 0,80 mmol/g basierend auf einer nicht wässrigen Titration mit standardisierter Perchlorsäure in einem Eisessig-Lösungsmittel.

BEISPIEL 3

Gemischphasenreinigung von Reaktionspartnern aus einem Reaktionsgemisch

35 Der Zweck dieses Tests bestand darin, das Reinigen von überschüssigen Reaktionspartnern und azidischen bzw. sauren Nebenprodukten unter Verwendung eines sequentiellen Gemischphasenreinigungssystems zu zeigen.

In einem 10-ml-Glasfläschchen bzw. in einer 10-ml-Viale wurden 2,0 ml an Methylenchlorid mit 1,5 g an auf Silika basierendem 1,2-mmol/g-SiO₂-(CH₂)₃-N(CH₂)₃-N(CH₂)₂-Tertiäramin-Reinigungsmittel und 0,4 mmol an Benzylamin (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) bei Raumtemperatur vermischt. Hierzu wurde 0,08 ml, 0,6 mmol an p-Chloroben-

zoylchlorid (Aldrich Chemicals) unter magnetischem Rühren hinzugefügt. Die Reaktion wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur durchgeführt, um die gewünschten substituierten Amide herzustellen:



5

Während dieser Reaktion trat das Tertiäramin-Reinigungsmittel nur mit dem Salzsäure-Nebenprodukt in Reaktion, um darin zu helfen, die Reaktion zur Vollendung zu treiben bzw. zu bringen. Nach dieser Reaktionsperiode bzw. Reaktionszeit wurde 0,4 g, 0,6 mmol an auf Silika basierendem Triamin-Reinigungsmittel zu dem Gemisch hinzugegeben, um mit den nicht in Reaktion getretenen p-Chlorobenzoylchlorid (I)-Reaktionspartner in Reaktion zu treten. Nach einer Stunde wurde das Gemisch mit Azetonitril verdünnt und mittels GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektroskopie) analysiert. Es wurde nur das gewünschte Amid (III) in dem Chromatogramm gesehen (plus dem Decan, das mit dem Methylchlorid als ein interner Standard für eine quantitative Bestimmung hinzugegeben wurde); es war kein Ausgangsmaterial bzw. Startmaterial (I) augenscheinlich bzw. sichtbar. Das Lösungsmittel dieses Gemischs wurde bis zur Trockenheit verdampft, wobei eine Ausbeute von 0,88 g an farblosem kristallinem Feststoff erhalten wurde, der mittels Massenspektroskopie und Infrarotspektroskopie als (III) gekennzeichnet wurde. Die Ausbeute betrug 95 Gewichtsprozent.

10

15

Die Patente, veröffentlichten Patentanmeldungen und andere Veröffentlichungen, auf die hierin Bezug genommen wurde, werden hierdurch als Bezug eingefügt, zu dem Umfang, daß derartige Patente und Veröffentlichungen als wesentliches Material erachtet werden, das nötig ist, um die Offenbarung zu stützen.

Offenbart sind in hohem Maße gereinigte, poröse Silika-Mikrosphären, die funktionelle Gruppen enthalten, die in der Lage sind, sich an Reaktionsverunreinigungen, wie beispielsweise überschüssige Reaktionspartner oder Reaktionsnebenprodukte, zu binden, welche sich in einem Reaktionsmedium befinden. Die Reaktionsverunreinigungen können dadurch wirksam aus dem Reaktionsmedium entfernt werden, wodurch ein leichtes bzw. bequemes Verfahren zur Produktreinigung geschaffen wird.

25

Patentansprüche

1. In hohem Maße gereinigte poröse Silika-Mikrosphären, die nominale Durchmesser in dem Bereich von ungefähr 10 µm bis ungefähr 200 µm, und eine Porosität von zumindest ungefähr 50% aufweisen, wobei die Mikrosphären funktionelle Gruppen enthalten, die in der Lage sind, sich an eine Verunreinigung in einem Reaktionsmedium zu binden, das die Verunreinigung und ein Reaktionsprodukt enthält, um die Verunreinigung selektiv zu entfernen.
2. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, wobei die Silika-Mikrosphären eine Dichte von zumindest ungefähr 1,2 Gramm/cm³ aufweisen.
3. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, wobei die Silika-Mikrosphären aus einem Silika-Sol hergestellt sind, das durch die gesteuerte Hydrolyse einer organischen Siliziumverbindung hergestellt ist.
4. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, wobei die Silika-Mikrosphären aus Rauch-Silika hergestellt sind.
5. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 3, bei denen die organische Siliziumverbindung Tetraethyl-o-Silikat ist.
6. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, wobei die Silika-Mikrosphären gesintert sind, um eine mechanische Festigkeit zu schaffen.
7. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, wobei die Silika-Mikrosphären hydroxyliert sind, um Oberflächensilanolgruppen für eine Reaktion mit einem Silan zu erzeugen, das eine funktionelle Gruppe enthält.
8. Silika-Mikrosphären nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei denen die funktionellen Gruppen aus Monoaminen, Triaminen, tertiären Aminen, Sulfonsäure, Sulfochlorid, Isocyanaten, Epoxiden, Diaminen, Diphenylphosphinen, Diethylphosphinen, Mercaptanen, Alkylbromo und Sulfonylhydrazin ausgewählt sind.
9. Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1, wobei die Silika-Mikrosphären eine Reinheit von zumindest ungefähr 99,99% aufweisen.
10. Festbett, das die Mikrosphären nach einem der Ansprüche 1 bis 9 aufweist.
11. Filter, der die Mikrosphären nach einem der Ansprüche 1 bis 9 aufweist.
12. Behälter, der die Mikrosphären nach einem der Ansprüche 1 bis 9 aufweist.
13. Patrone, die die Mikrosphären nach einem der Ansprüche 1 bis 9 aufweist.
14. Verfahren zum Entfernen von Verunreinigungen aus einem Reaktionsmedium, das ein Produkt und die Verunreinigungen aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte umfaßt:
in Kontakt bringen des Reaktionsmediums mit den Silika-Mikrosphären nach Anspruch 1 für ausreichend lange Zeit, um zu ermöglichen, daß sich die Mikrosphären an die Verunreinigungen selektiv binden, und
Abtrennen der Mikrosphären von dem Reaktionsmedium, wobei im wesentlichen das gesamte Produkt in dem Reaktionsmedium verbleibt.
15. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem die Silika-Mikrosphären eine Dichte von zumindest ungefähr 1,2 Gramm/cm³ aufweisen.
16. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem die Silika-Mikrosphären durch Sprühtrocknen eines Silika-Sols hergestellt werden, das durch die gesteuerte Hydrolyse einer organischen Siliziumverbindung hergestellt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem die Silika-Mikrosphären durch Sprühtrocknen von Rauch-Silika hergestellt werden.
18. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem die Silika-Mikrosphären gesintert werden, um eine mechanische Festigkeit zu schaffen.
19. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem die Silika-Mikrosphären hydroxyliert werden, um Oberflächensilanolgruppen für eine Reaktion mit einem Silan, das eine funktionelle Gruppe aufweist, zu erzeugen.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 19, bei dem die Silika-Mikrosphären funktionelle Gruppen aufweisen, die aus Monoaminen, Triaminen, tertiären Aminen, Sulfonsäure, Sulfochlorid, Isocyanaten, Epoxiden, Diamin-

50

55

60

65

DE 100 50 343 A 1

nen, Diphenylphosphinen, Diethylphosphinen, Mercaptanen, Alkobromo und Sulfonylhydrazin ausgewählt sind.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 20, bei dem die Silika-Mikrosphären eine Reinheit von zumindest ungefähr 99,99% aufweisen.

5 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 21, das ferner den folgenden Schritt aufweist: Hindurchleiten des Reaktionsmediums durch eine Vorrichtung, die aus der Gruppe bestehend aus einem Festbett, einem Filter, einem Behälter und einer Patrone ausgewählt ist.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65